

Die Chemie und die Models

Molecular Modeling. Basic Principles and Applications. Von H.-D. Höltje und G. Folkers. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1996. 194 S., geb. 198.00 DM.—ISBN 3-527-29384-1

Molecular Modelling: Principles and Applications. Von A. R. Leach. Longman, Singapore, 1996. 595 S., Broschur. 35.00 £.—ISBN 0-582-23933-8

Molecular Modelling, die Simulation von molekularen Eigenschaften mit Hilfe von Rechnern, hat sich in vielen Bereichen der Chemie zur häufig genutzten Methode entwickelt. Mit dem notwendigen Know-How und richtig eingesetzt, kann mit den unter diesem Schlagwort zusammengefaßten Verfahren das Verständnis molekularer Vorgänge deutlich verbessert werden, Experimente können gezielt geplant und chemische Verbindungen mit neuen Eigenschaften entwickelt werden. Die Einstellung vieler Wissenschaftler zu diesen Methoden ist aber in vielen Fällen von einer realistischen Einschätzung weit entfernt. So begegnet man auf der einen Seite der Meinung *"Modelling kann jeder Chemiker"*, auf der anderen Seite der Einschätzung *"Die Methoden sind noch lange nicht für einen sinnvollen Einsatz in der chemischen Forschung geeignet und eher Spielereien für Computerfreaks."*, wobei nach den Erfahrungen des Verfassers die erste Auffassung über kurz oder lang zur zweiten führt. Die Methoden sind allerdings nur in der Hand desjenigen, der über das gebotene Know-How verfügt, für die oben erwähnten Einsatzgebiete von Wert, sinnlose bunte Bilder kann schließlich jeder am Rechner erzeugen (wobei dies nicht auf Chemiker beschränkt ist). Die beiden im folgenden be-

schriebenen Bücher erheben den Anspruch, das notwendige Hintergrundwissen für die sinnvolle Anwendung des Molecular Model(l)ing zu vermitteln.

Molecular Modeling. Das vorliegende Buch versucht, eine breite praxisorientierte Einführung in die Methoden des Molecular Modelling zu geben. Dabei wird sinnvollerweise unterschieden zwischen der Behandlung von "kleinen Molekülen" und der von Proteinen.

Im Kapitel über kleine Moleküle werden die Erstellung von 3D-Daten (Atomkoordinaten), die Möglichkeiten zur Geometrieoptimierung, die Konformationsanalyse, die Möglichkeiten zur Berechnung von molekularen Interaktionspotentialen, die Identifizierung von Pharmacophoren sowie der Gebrauch von Datenbanken besprochen. Dabei werden insbesondere die Möglichkeiten und die kritischen Schritte jeweils detailliert diskutiert, wobei weniger die wissenschaftlichen Hintergründe (wie Details der Kraftfeldverfahren) als vielmehr die Fragen der praktischen Anwendung (wie die verschiedenen Minimierungsmethoden, Berechnung und Berücksichtigung der Atomladungen, hydrophobe Interaktionen, Überlagerung von Molekülen etc.) im Vordergrund stehen.

Bei der Einführung in das Protein-Modelling wird die Strukturvorhersage von homologen Proteinen im Detail diskutiert, wobei die Einzelschritte vom Sequenzalignment über Seitenketten- und Hauptkettenvorhersage bis zur Modellverfeinerung durch Kraftfeld- und Moleküldynamikmethoden jeweils kurz angerissen werden. Auch die Berücksichtigung des Lösungsmiteleinflusses und die Möglichkeiten der Validierung des entwickelten Strukturmodells sowie die Proteineigenschaften und Protein-Liganden-Komplexe werden behandelt. Nur die in jedem Lehrbuch der Biochemie zu findende kurze Beschreibung der 3D-Struktur von Proteinen wirkt hier eher deplatziert.

Für beide Themenbereiche wird je ein instruktives Beispiel gegeben: Bei den "Kleinmolekülen" wird die Konstruktion einer Rezeptor-Bindungstasche und die darauf aufbauende Definition eines Pharmacophors detailliert besprochen, bei der Proteinmodellierung das Modelling eines

Protein-Ligand-Komplexes aus dem Bereich der Antigenpräsentation durch ein Protein der MHC-Klasse I.

Das vorliegende Buch ist ideal für jeden Wissenschaftler oder fortgeschrittenen Studenten, der sich schnell über die Möglichkeiten und zur Verfügung stehenden Methoden des modernen Modelling informieren will und wissen möchte, wie sie zu bewerten sind. Die Autoren haben sich bewußt dafür entschieden, die einzelnen Methoden in den meisten Fällen nur anzureißen. Hintergründe und Details können der jedem Kapitel angehängten Literaturliste entnommen werden. Hier ist die einzige Kritik an dem Buch anzubringen. Nahezu jeder Leser wird an verschiedenen Stellen den Wunsch verspüren, sich mit Hilfe der Primärliteratur in Teilgebiete einzulesen. Dies wäre ihm deutlich erleichtert worden, wenn man die Literaturzitate um die Titel der Publikation ergänzt hätte. Diese kleine Einschränkung ändert aber nichts daran, daß man dem Buch nur eine weite Verbreitung wünschen kann. Sie könnte einer realistischen Einschätzung der Möglichkeiten auf diesem Gebiet sehr zugute kommen.

Molecular Modelling Das vorliegende Buch hat einen nahezu identischen Titel wie das oben beschriebene von Höltje und Folkers, ist aber völlig anders konzipiert. Während das Werk des VCH-Verlages sehr praxisorientiert ist und die Theorie nur kurz anreißt, hat sich der Autor des vorliegenden Werkes offensichtlich die Aufgabe gestellt, die theoretischen Hintergründe der beim Molecular Modelling verwendeten Methoden darzulegen.

Nach einem kurzen Anfangskapitel mit Definitionen wichtiger Begriffe enthält das Buch ein ca. 100 Seiten langes Kapitel über quantenmechanische Modelle, das prägnant, aber sehr theoretisch angelegt ist. Als weitere sehr wichtige Methode für größere Moleküle werden in einem eigenen Kapitel die empirischen Kraftfeldmodelle detailliert beschrieben. Es gibt eine Vielzahl von Büchern, die sich mit der Quantenmechanik befassen, dies allerdings ist eine der besten Darstellungen über Kraftfeldmodelle, die der Rezensent bisher gesehen hat.

Das vierte Kapitel ist der Energieminimierung gewidmet und beschreibt die Me-

Diese Rubrik enthält Buchbesprechungen und Hinweise auf neue Bücher. Buchbesprechungen werden auf Einladung der Redaktion geschrieben. Vorschläge für zu besprechende Bücher und für Rezensenten sind willkommen. Verlage sollten Buchankündigungen oder (besser) Bücher an die Redaktion Angewandte Chemie, Postfach 101161, D-69451 Weinheim, Bundesrepublik Deutschland, senden. Die Redaktion behält sich bei der Besprechung von Büchern, die unverlangt zur Rezension eingehen, eine Auswahl vor. Nicht rezensierte Bücher werden nicht zurückgesandt.

thoden, wie sie sowohl bei quantenmechanischen als auch bei Kraftfeldverfahren angewendet werden. Hier werden auch praktische Fragen hinsichtlich der Anwendbarkeit der Methoden diskutiert. Anschließend werden die Anwendungen der Methoden auf die Simulation molekularer Eigenschaften diskutiert. Zwei weitere Kapitel beschäftigen sich mit den beiden Methoden, die eine Vielzahl von Molekülzuständen "liefern" und somit zur Beschreibung von Dynamik und Statistik geeignet sind, nämlich die Moleküldynamiksimulation und die Monte-Carlo-Methoden. Unterschiede und Präferenzen ihrer Anwendung werden diskutiert.

Das achte Kapitel beschäftigt sich mit der Konformationsanalyse, wobei sowohl Aspekte der Untersuchung des molekularen Konformationsraums als auch die Methoden des Molekül-"Fittings" und Strukturdatenbanken sowie die Strukturvorhersage von Proteinen hier untergebracht sind. Für dieses Kapitel hätte man sich an vielen Stellen mehr Tiefe gewünscht. Die letzten beiden Kapitel des Buches behandeln anspruchsvolle Anwendungen der Molecular-Modelling-Methoden, nämlich Berechnungen der Freien Enthalpie, Solvatationssimulationen, Simulationen chemischer Reaktionen und die Entdeckung und Entwicklung neuer Moleküle; auch Drug-Design, Liganden-Design, Docking, QSAR und Leitverbindungen seien als Stichworte genannt.

Der Schwerpunkt des vorliegenden Buches liegt eindeutig auf der Theorie (480 Seiten), weniger auf der Anwendung (ca. 100 Seiten). Dennoch werden die möglichen Anwendungen deutlich. Jedem Kapitel sind Vorschläge zur Vertiefung und eine Vielzahl von Literaturzitierten (mit Titelangabe) beigelegt. Es handelt sich hier um ein sehr sorgfältig geschriebenes, sehr erfreuliches Werk, das demjenigen, der die Methoden des Modelling verstehen will, zu empfehlen ist, aber auch als Nachschlagewerk für notwendige Hintergrundinformation während der praktischen Anwendung von Modelling-Programmpaketen geeignet ist. Es ist sicherlich nicht geeignet, einen schnellen Überblick zu geben.

Beide hier vorgestellten Bücher füllen mit ihrer unterschiedlichen Konzeption echte Lücken. Sie sind in vieler Hinsicht komplementär. Wer ernsthaft in die Methoden des Molekül-Modelling einsteigen will, der ist mit der Kombination von beiden ideal ausgerüstet. Wem es nur um gelegentliche Anwendungen geht, dem sei der VCH-Band empfohlen, mit der Option, in Zweifelsfällen im "Leach" bzw. der Originalliteratur nachzuschlagen. Bei-

de Bücher haben die Chance, Standardwerke zu werden.

Dietmar Schomburg
Institut für Biochemie
der Universität Köln

Introduction to Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling. Von W. B. Smith. VCH Verlagsgesellschaft, New York, 1996. 192 S., geb. 89.00 DM.—ISBN 1-56081-937-5

Quantenchemische Programme werden in zunehmendem Maße benutzerfreundlicher und daher immer häufiger von theoretisch weniger versierten Chemikern genutzt. Allzuleicht unterliegt der Laie dabei der Suggestivkraft der schönen Graphiken und hält die Ergebnisse für aussagekräftig, die man der „black box“ mit wenig Aufwand entlockt. Für den Nichtexperten gibt es eigentlich nur drei Wege aus diesem Dilemma: 1. Finger weg, 2. Kooperation, 3. Aneignung des theoretischen Wissens (Selbststudium). Eine Hilfe zum dritten Weg soll das Buch von W. B. Smith geben.

Es ist sicher begrüßenswert, wenn der Versuch gemacht wird, dem Nichtspezialisten die theoretische organische Chemie auf möglichst allgemeinverständlichem Niveau nahezubringen. Zwar gibt es eine ganze Reihe von hervorragenden Büchern über die quantenmechanischen Grundlagen der Chemie, aber nur wenige, die Hilfestellung beim Einsatz der theoretischen Methoden in der Praxis geben. Das Konzept des Buches von W. B. Smith, gemäß dem Titel „Theoretical Organic Chemistry and Molecular Modeling“ zunächst in die theoretischen Grundlagen der Quantenchemie (qualitativen MO-Theorie) einzuführen und im zweiten Teil (ab Kap. 7) die gängigsten theoretischen Methoden zu behandeln, ist sicher richtig.

Aber um es vorweg zu nehmen, weder der erste noch der zweite Teil ist als Lehrbuch akzeptabel. Über die Auswahl des Stoffes und die starke Betonung der Hückel-Theorie kann man streiten. Wenn man auf 192 Seiten ein so komplexes Thema allgemeinverständlich abhandeln will, muß man Kompromisse eingehen. Mathematische Ableitungen sollten allerdings fehlerfrei, nachvollziehbar und durchgehend konsistent sein. Das vorliegende Buch enthält so viele Fehler, nachlässige und unphysikalische Argumentationen, daß die Gefahr besteht, daß ein Laie entweder nicht folgen kann oder sich Halbwissen aneignet. Nur ein paar Beispiele: Auf Seite 2 und 3 wird in wenigen Schritten die Schrödinger-Gleichung ab-

geleitet. Der Übergang von der klassischen zur Quantenmechanik erfolgt ohne weitere Begründung durch Ersetzen des Impulses durch den entsprechenden Operator in der klassischen Gleichung für die Gesamtenergie und durch anschließende Multiplikation des Ausdruckes mit einer (wie aus dem Nichts auftauchenden) Wellenfunktion. Zum Verständnis der Quantentheorie tragen solche Ausführungen nicht bei. Die Bezeichnungen für Variablen sind nicht konsistent vergeben. Auf Seite 3 ist ψ die Gesamtwellenfunktion, auf Seite 4 die Bezeichnung für Basisorbitale. Im weiteren Verlauf bezeichnet Ψ die Molekülorbitale. Bei der Beschreibung der SCF-Methoden (S. 109) bedeutet Ψ die Gesamtwellenfunktion und ψ ein Molekülorbital. Da auf den Wechsel im Text nicht hingewiesen wird, muß beim theoretisch nicht vorgebildeten Leser Verwirrung entstehen. Vektoren sind in den Formeln nie als solche gekennzeichnet, Operatoren und Matrizen nur manchmal. Die nachlässige Schreibweise führt teilweise auch zu schwer nachvollziehbaren oder gar irreführenden Aussagen. Allein auf Seite 30 fehlt in den Gleichungen (2.17)–(2.22) jeweils ein Summationsindex, im Beispiel für Butadien eine Klammer, und in Gleichung (2.22) stimmen die Indices auf beiden Seiten der Gleichung nicht überein. Bezeichnungen in Abbildungen und Gleichungen entsprechen oft nicht denen im Text; z. B. Seite 32, 33 für die Koeffizienten a in der Abbildung a im Text, S. 95 ϕ für die Basisorbitale in Gleichung (6.23) und ϕ in dem sich darauf beziehenden Text direkt darunter. Das, was als Methode zur Energieminimierung auf Seite 119 vorgestellt wird, hat mit dem Newton-Raphson-Verfahren wenig zu tun. Auch als allgemeine Beschreibung mathematischer Verfahren zur Energieminimierung sind die Ausführungen wenig erhellend und kaum nachvollziehbar. Die Erklärung für CISD in Kapitel 7.4 ist schlicht falsch. Bei „CI-singles, doubles“ handelt es sich nicht um eine Linearkombination der Slater-Determinanten des Grundzustandes und des ersten und zweiten angeregten Zustandes.

Viele Fehler finden sich auch im nicht-mathematischen Teil. Im Kapitel 6 (pericyclische Reaktionen ...) ist bereits die erste Reaktionsgleichung (6.1) zur Definition pericyclischer Reaktionen falsch. Bei der Claisen-Umlagerung entsteht hier aus Allylphenylether *o*-Hydroxystyrol. In Gleichung (6.2) steht unter dem zweiten Reaktionspfeil nv statt hv , in Gleichung (6.3) fehlt hv . Zumindest für gewagt halte ich die Aussage: „... no stable ring systems containing an odd number of changes in β can exist ...“ Falsch und ir-